Lane Medical Library

Aus der internen Abteilung des Schwabinger Krankenhauses in München
Vorstand: Geheimrat Professor Dr. Kerschensteiner

Zur Frage der Agranulocytose

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer hohen medizinischen Fakultät vorgelegt

von

Eduard Zaglmayr

Druck von
Heiligensetzer & Pinzennöller (K. Kolland)
Augsburg

Referent:
Geheimrat Professor Dr. Kerschensteiner

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154014_0169

Lebenslauf

Ich wurde geboren am 23. März 1906 in Augsburg als Sohn des Sekretärs Anton Zaglmayr und seiner Ehefrau Anna. 1912 bis 1916 besuchte ich die Volksschule, um dann 1916 in das Gymnasium St. Stephan überzutreten. Nach der im Jahre 1926 abgelegten Reifeprüfung bezog ich die Ludwig-Maximilians-Universität in München. Dort legte ich 1928 die ärztliche Vorprüfung und 1931 die ärztliche Prüfung ab. Mein praktisches Jahr leistete ich am Augsburger Krankenhaus ab.
Tag der Promotion: 12. Dezember 1933.

Von den klinisch zwar fast gleichartig, nach Maßgabe des Blutbildes sich aber unterscheidenden Anginen, den septischen, eosinophilen, lymphatischen, leucämischen und symptomatischen, von solchen Anginen, die mit Plasmazellenvermehrung, monocytären Reaktionen verbunden sind, konnte Werner Schultz im Jahre 1922 ein anginöses Krankheitsbild abgrenzen, das sich von den oben genannten Anginen durch Neutro- und Leucopenie unterscheidet.

Vor W. Schultz hatten 4 Autoren auf das Bestehen von Anginen mit Fehlen der neutrophilen Elemente hingewiesen. Der erste derselben war E. Schwarz 1904. Es handelte sich damals um einen 9jährigen Knaben, der plötzlich mit hohem Fieber und Gingivitis erkrankte. Das Blutbild zeigte 2 Mill. Erythroc., 900 Leucoc. und völligen Mangel an Granulocyten. Der Knabe starb. 1907 folgte ein Bericht von Türk, 1912 eine Mitteilung von Stursberg.

Nach den Veröffentlichungen von W. Schultz entstand eine etwa 140 Fälle enthaltende Kasuistik. Den von W. Schultz geforderten Ansprüchen entsprechen allerdings nur etwa 110 von diesen Fällen. Daß die einzelnen Forscher mitunter nicht ganz sich der von W. Schultz angegebenen Symptomatologie anschließen, ist aus verschiedenen vorgeschlagenen Krankheitsbezeichnungen erkenntlich. Einige derselben seien hier angeführt: Angina agranulocytica nach Friedemann, Mucositis necroticans agranulocytica nach Weiß, Agranulocytosis septicämica simplex nach Jedlica, Agranulocytosis pure nach Aubert.

Die auf den Typus Schultz reduzierten Fälle lassen sich nach folgenden Symptomen (Aufstellung nach Nägeli) abgrenzen:

„1. Vorwiegendes Vorkommen bei Frauen.
2. Hohe Temperaturen im Beginn und ulceröse Prozesse im Mund, gelegentlich an Vulva und Larynx.
3. Stets Subicterus.
4. Vereinzelt, nicht regelmäßig Milz- und Leberschwellung.
5. Keine hämatophile Diathese.
6. Schwere Knochenmarkaffektion, entsprechend dem enormen Rückgang der neutrophilen Zellen. Fehlen neutrophiler Elemente im Knochenmark. Keine Schädigung des erythroplastischen Apparates.

7. Keine Sepsis, keine Eiterung, keine Bazillen im Blut, oder erst durch spätere septicämische Mischinfektion.
Von der Agranulocytosis Schultz's zu trennen wäre die Agranulocytosis jener Affektionen, die den ganzen leucopoetischen Apparat im Knochenmark betreffen und die Frank Aleukie genannt hat, bei der auch eine Schädigung der Blutplättchen und eine Affektion der Knochenmarksreisenzellen und damit hämatophile Diathese verbunden ist."

Es bieten nach Nägeli nur diejenigen Fälle, die außerordentlich akut in wenigen Tagen zum Tode führen das Bild der reinen Agranulocytosis; ohne hämatophile Diathese und ohne Plasmazellen Reduktion. Man kann sich aber denken, daß bei längerem Verlauf der Krankheit diese weiteren Schädigungen noch hinzugekommen wären. Es ist doch von vornherein nicht denkbar, daß bei einer akuten Schädigung die Anämie gleich hochgradig wird.

Nach diesen Krankheitserscheinungen seien auch die unten mitgeteilten zwei neuen Fälle orientiert.

1. Fall: **Wilhelm G., 38 Jahre**

Vorgeschichte: Familien-Anamnese o. B.
Eigene Anamnese: Patient war angeblich nie ernstlich krank. Vor etwa einem Monat erkrankte er mit leichten Schmerzen in beiden Beinen, allgemeinem Unwohlsein, welches langsam zunahm. Auch haben zu dieser Zeit leichte Halsschmerzen bestanden. Patient konnte seiner Arbeit nicht mehr nachgehen, mußte sich legen. Außer diesem allgemeinen allmählich sich verstärkenden Krankheitsgefühl und den leichten Gelenkschmerzen, besonders im rechten Bein, bemerkte Patient keinerlei objektiv wahrnehmbare Krankheitssymptome. Er nahm immer mehr an Gewicht ab. In letzter Zeit kamen Atembeschwerden hinzu, der Puls war beschleunigt; seit gut einer Woche bemerkte Patient einen weißen Belag im Rachen, aber keinerlei Halsschmerzen; der hinzugezogene Arzt stellte (nach Aussagen der Frau) eine Herzklappenentzündung fest, auch soll er an Diphterie gedacht haben. Da der Zustand sich rapid verschlechtert hat, kommt der Patient ins Krankenhaus.

Befund: Großer, kräftig gebauter Mann, jetzt in stark reduziertem Ernährungszustand. Er macht einen schwerkranken Eindruck, das Aussehen ist schlecht, blaß, subikterisch, Atmung stark beschleunigt, oberflächlich, Puls frequent, zwischen 120 und 130.

Kopf: Äußerlich keine Besonderheiten, Augen o. B., Pupillen intakt, Rachen im ganzen gerötet, Schleimhaut trocken; auf den

Tonsillen und Rachenbögen finden sich grauweisliche, leicht abstreifbare Beläge. Zunge belegt und trocken. Fazialisparese der linken Gesichtsseite. Hals o. B.

Brustkorb: Symmetrisch, gut gewölbt, Lungengrenze an gehöriger Stelle, gut verschieblich, perkutorisch, auskultatorisch o. B.

Herz: Nicht verbreitet, Töne sind rein, keine Nebengeräusche. Die Aktion ist sehr beschleunigt, aber regelmäßig. Puls ist klein und weich.

Leib: Bauchdecken sind weich, abnorme Resistenzen sind nicht zu fühlen, kein Druckschmerz.

Extremitäten: Aktiv und passiv gut beweglich, stark abgemagert, Sehnenreflexe o. B.

Verlauf und Therapie.

Temperaturen: Am 25. 9. : 39,5 26. 9. : 40,5
27. 9. : 38 28. 9. : 40,5
30. 9. : 42 2. 10. : 38

2. 10. 30. Ohne daß wesentliche neue Symptome aufgetreten wären, hat sich der Zustand schnell verschlechtert. Im Blut befindet sich das Bild der Agranulocytose. Rachenabstrich: Nach 24 Stunden keine Di. B. aber reichlich Soor. Blutaussaat und Agglutination sämtlich o. B. Therapie (Cardiazol, Coffein) ohne den geringsten Einfluß. Exitus.

Sektionsbefund: Agranulocytose! Akute Leukämie — Lymphatisch — Sepsis Bronchopneumonie beider Oberlappen, Pleuraverwachsungen, Subakute Nephritis? Septische Milztumor, Atherosklerose I. Grades der Brust und Bauchaorta.

2. Fall: **Alfred R., 18 Jahre.**

Vorgeschichte: Familie gesund.

Eigene Anamnese: Nie ernstlich krank.

Jetzige Erkrankung begann acht Tage vor Ostern mit Auftreten einer harten bohnengroßen Drüse an der Innenseite des linken Oberarmes. Sie bildete sich nach einigen Tagen wieder zurück. Bald darauf trat ein hartes faustgroßes Drüsenpaket in der linken Achselhöhle auf, das der zugezogene Arzt meist mit Jodpinselungen behandelte. Da die Drüsen nicht verschwanden, überwies er den Kranken der Chir. Poliklinik, wo der Kranke zuerst operiert werden sollte. (Dortige Diagnose: Lymphogranulomatose.) Man entschloß

sich jedoch dann zur ambulanten Röntgenbehandlung im Schwabinger Krankenhaus. Die Achseldrüsen bildeten sich darauf zurück. In beiden Halsweiten traten jedoch neue auf.

Die Hals- und Kieferdrüsen wurden daraufhin kleiner, neue traten auf der seitlichen Thoraxwand auf. Abgesehen von leidlichem Drüsenschmerz in den Drüsenpaketen und zeitweiser Appetitlosigkeit fühlte sich der Patient vollkommen wohl. Nur vorübergehend, als die Achselhöhlenpakete Bewegungshinderung des Armes verursachten, war Patient 4 Wochen außer Arbeit. Er hat jetzt wieder gearbeitet bis heute.

Durst nicht vermehrt, Stuhl o. B., Schlaf gut, keine merkliche Veränderung des Körpergewichtes. Infectio venerea negatur. Als Kind (mit 1 Jahr) viel Bier getrunken. Nikotinabusus wird negiert.

Status praesens.

Mittelgroß, vorzüglicher KZ und EZ. Haut und sichtbare Schleimhäute normal durchblutet. An beiden Halsseiten, der linken Achselhöhle, beiden Leistenbeugen, der rechten Thoraxwand in beiden Bizepsfurchen, sowie an den Mandibularisästen des Unterkiefers zellreiche, sehr derbe, gut bohnen- bis taubeneigroße Drüsen.

Kopf: Beide Tonsillen stark hypertrophisch und zerklüftet, besonders rechts.

Hals: Leichte Struma, Thorax normal.

Lungen: Grenzen gehörig, verschieblich, normaler Klopfschall, keine Nebengeräusche.

Herz: Grenzen gehörig, systolisches Geräusche über der Pulmonalis, sonst Töne rein. Aktion nicht beschleunigt, regelmäßig, Spitzenstoß o. B. Abdomen: weich, nicht druckempfindlich. Leber und Milz nicht nachweisbar vergrößert.

Extremitäten: pedes plani beiderseits. Nervensystem o. B.

Diagnose: Lymphogranulomatose? Lymphosarkomatose, Lymphatische Aleukämie.

Verlauf:

16. VII. 37° Befinden ziemlich gleich, große Mattigkeit. Appetitlosigkeit, Drüsen nicht besonders schmerzhaft. Blutbild zeigt Anämie.

20. VII. 37,4° Probeexzision einer Drüse aus dem rechten Oberarm.

Befund: Das Schnittpräparat der Lymphdrüse zeigt starke Entzündungen und Nekrosen. Das Gewebe ist gleichmäßig von Lymphocyten aufgebaut. Für Lymphogranulom besteht kein Anhaltspunkt. Auch Lymphosarkom ist nach diesem Befund nicht wahrscheinlich.

31. VII. 37,8° Seit fünf Tagen leichte allmähliche Temperatursteigerung. Zunehmende Mattigkeit. Patient klagt heute zum ersten Mal über Schluckbeschwerden. Befund: Rechte Tonsille kleinapfelgroß. Vordere Fläche besteht aus einer nekrotisch aussehenden Masse, mit gelblich weißem leicht abwischbarem Belag. Linke Tonsille auch groß, gerötet, kein Belag. Nekrose? oder R. Drüsentumor.

4. VIII. 38,8° Temperatur steigt weiter, Schwäche, Appetitlosigkeit nimmt zu, Drüsenbefund gleich. Blutbild: Anämie, Leukopenie.

4. VIII. 39° Vordere Partie der rechten Tonsille etwas zerfallen. Dr. K. denkt an Tumor, rät zur Probeexzision. Ergebnis: Vorherrschend sind die chronisch entzündlichen Veränderungen. Teilweise ausgedehnte Nekrose der Randpartien. An manchen Stellen erscheinen die Lymphendothelien vermehrt und gewuchert. Die Spalten sind von Lymphocytären Zellelementen durchsetzt. Anhaltspunkte für Tumor können jedoch nicht mit Sicherheit daraus gezogen werden.

8. VIII. 39,8° Man denkt an Sepsis. Blutplatten negativ. Am Mittag Collaps, der durch Transpulmin und Coffein gut beeinflußt wird.
Das weiße Blutbild besteht aus 100% Lympho.

11. VIII. 40,1° Blutbild zeigt 90% Lymphocyten, nur 2% Neutro. Poikilocyten, Makroc. Mikroc. Es dürfte das Bild einer Agranulocytose vorliegen.
(Nekrotische Angina, Fieber, Blutbild.)

16. VIII. 39,8° Weitere Zunahme der Anämie und Leucopenie. Verschlechterung des Befindens.
Seit zwei Tagen bekommt der Patient Hepatopson und Leberdiät.

18. VIII. 38,5° Erste Bestrahlung des Unterschenkels. Nachmittags bereits gute subjektive Besserung.

19. VIII. 38° Patient fühlt sich heute subjektiv gebessert. Hat Riesenappetit.

20. VIII. 38,2° 2. Bestrahlung (Oberschenkel) ebenso gute Wirkung.

22. VIII. 37,4° Das Allgemeinbefinden hebt sich zunehmend. Allmähliche Zunahme der Leukoc. und Erxthroc. Blutausstrich wechselnd. Wenig Poly-, viel Myeloc. Rotes Blutbild zeigt immer noch Poikilocyten.

24. VIII. 38,4° Patient klagt über Mattigkeit und Schwindel.

5. IX. 40° Verschlechterung des Blutbildes und Allgemeinbefindens. Die obere gänseeigroße Drüse an der rechten Halsseite ging auf Bestrahlung prompt zurück. Patient bekommt Anfälle von Uebelkeit, Schwäche und Schweißausbruch. Fast täglich Nasenbluten. Ein Spender für Blutgruppe 0 konnte noch nicht ausfindig gemacht werden.

11. IX. 40° Mehrmals anfallsweiser heftiger Reizhusten. Wegen Verdacht auf Mediastinaldrüse Röntgendurchleuchtung. Ergebnis: Die untere rechte Partie in Handbreite diffus verschattet, obere Grenzen relativ scharf, horizontal gestellt. Herz etwas nach rechts wie nach links verbreitet.

19. IX. Von einer eingehenden klinischen Untersuchung mußte mit Rücksicht auf den elenden Allgemeinzustand abgesehen werden. Weitere erhebliche Verschlechterung des Blutbildes. Seit gestern Vormittag heftige Dyspnoe, heute Nacht Exitus. Diagnose: Agranulocytose bei lymphatischer Leukämie.

4. VIII. Tonsillen-Abstriche Di. negativ.
6. VIII. Tonsillen-Abstriche nach 24 Stunden steril.
10. VIII. 3 Blutplatten nach 24 Stunden steril. Desgleichen am
11. VIII. nach 24 Stunden steril. Am
4. IX. und 6. IX. nach 24 Stunden steril.

Sektionsbefund: Aleukämische Lymphadenose mit aplastischer Anämie. Sclerosierung der Wirbelkörper und des Femurschaftes. Dünnes Schädeldach. Schwellungen aller Lymphdrüsen,

insbesondere der cervicalen, der periaortitischen und periiliacalen Lymphdrüsen.

Milzschwellung mit frischeren anämischen Infarkten. Nekrotische Angina bei starker Zerklüftung und Vergrößerung der Tonsillen. Multiple, teilweise miteinander in Zusammenhang stehende Lungenabscesse in den rückwärtigen Teilen des rechten Lungenlappens mit umgebender pneumonischer Infiltration.

Schwellung der Leber, der Nieren. Fortgeschrittene Fäulnis der parenchymatösen Organe.

Die am 26. IV. 28 in der Mediz. Poliklinik vorgenommene Untersuchung ergab keinerlei krankhaften Befund, außer einem Tumor in der linken Achseldrüse und faustgroßem im linken Sulcus bicipitalis medialis. Weitere Drüsen an beiden Halsseiten besonders hinter dem Sternocleido, rechts größer als links.

Blutbild des 1. Falles:

Hämoglobin	85 %
Erytrocyten	4,370 000
Färbeindex	0,98
Leucocyten	5 100
Neutrophile Leucocyten	50 %
Eosinophile Leucocyten	2 %
Basophile Leucocyten	0 %
Uebergangszellen	4 %
Monocyten	1 %
Lymphocyten klein	39 %
Lymphocyten groß	4 %
Erytrocyten morphologisch	ohne Befund

Die Blutbilder des 2. Falles.

	13.7.	4.8.	11.8.	16.8.	18.8.	19.8.	20.8.	21.8.	22.8.	24.8.	27.8.	29.8.	2.9.	8.9.
Erytrocyten . . Millionen	3,96	3,37	—	1,87	1,85	—	—	1,83	2,06	2,33	2,1	1,66	1,51	1,10
Hämoglobin . . . . . %	80	67	—	45	1,8	—	—	37	35	39	38	38	23	23
Leucocyten	1825	3875	3700	1300	1100	1375	1125	1600	1800	2075	3120	2450	1125	900
Neutrocyten . . . . . %	53	—	2	2	2	9	10	2	3	1	5	1	—	—
Lymphocyten klein . . %	36	77	70	44	42	40	55	34	31	63	56	91	—	—
Lymphocyten groß . . %		23	20	51	53	38	27	36	46	33	16		—	—
Eosinophile Leucocyten %	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Monocyten . . . . . %	5	—	1	1	2	—	2	2	—	—	—	1	—	—
Uebergangszellen . . . %	2	—	7	2	1	7	—	—	2	1	5	—	—	—
Myeloblasten . . . . . %	—	—	—	—	—	6.	—	—	—	—	—	—	—	—
Myelocyten . . . . . %	—	—	—	—	—	—	6	26	18	2	18	7	—	—

Diskussion.

Vorgeschichte: Während bei vielen anderen Erkrankungen die Vorgeschichte schon einen deutlichen Fingerzeig in Richtung der Diagnose gibt, läßt uns bei der Agranulocytose die Anamnese völlig im Stich. Wenn in den mitgeteilten Fällen überhaupt von überstandener Krankheit gesprochen wird, so sind doch fast nirgends typische Angaben zu finden. Es werden in 25 Fällen infektiöse Prozesse genannt die der Krankheit vorausgingen, Pneumonien 3 mal Malaria, 6 mal Lues, mehrere Plaut-Vincentsche Anginen, 1 mal Dengue-Fieber, 3 mal werden Lebercirrhosen genannt, 1 mal ist von Peritz eine der Agranulocytosis vorausgehende Cholecystiasis genannt. 4 mal sind Operationen vorausgegangen, von denen sich die Patienten nicht mehr erholten.

In unseren beiden Fällen ist auch keine Erkrankung vorausgegangen. Im ersten und auch im zweiten Fall sind keinerlei ernstliche Erkrankungen benannt. Die im zweiten Fall 3 Monate vor der Aufnahme aufgetretene Lymphdrüsenschwellung, die den Patienten zum Arzt führte, muß wohl als ein Prodromalstadium der später einsetzenden Agranulocytose gelten.

Auch die in so vielen Krankheiten wegweisenden kostitutionellen Momente bei den Patienten sind bei Agranulocytose-Erkrankungen nicht maßgebend. Wir denken dabei an Alter, Geschlecht und endogene Eigentümlichkeiten. Friedemann hob 1923 hervor, daß die Agranulocytosis bis dahin nur Frauen befiel. Unter den bis heute bekannten Fällen zählen wir inzwischen mit den oben veröffentlichten 32 Männer. Die Tatsachen, daß vorwiegend Frauen befallen werden, glauben Friedemann und Georgopoulos aus dem Vorhandensein von endogenen Anomalien erklären zu können.

Das Alter der von Agranulocytose befallenen Personen ist sehr verschieden. Der jüngste an Agranulocytose erkrankte Patient war ein 3 Monate alter Säugling. Dieser von Christof berichtete Fall ist einer der ersten, in welchem an Agranulocytose Erkrankte mit dem Leben davon kamen. Von Rupilius ist eine Agranulocytose des Kindesalters beschrieben worden. Der älteste Patient war ein 82 jähriger Mann. Fuld hat an Hand von 102 Fällen das Durchschnittsalter der Erkrankten auf 42 1/2 Jahre berechnet.

Einen Schluß auf die Pathogenese der Agranulocytosis erlaubt das Lebensalter insofern nicht, als gerade in diesem mittleren Lebensalter der menschliche Organismus einer sehr großen Anzahl von Erkrankungen ausgesetzt ist. Die beiden Patienten unserer Beobachtung erreichten ein Alter von 28 bezw. 38 Jahren.

Eine konstitutionelle Veranlagung der Agranulocytose-Kranken haben mehrere Forscher darin erblickt, daß die natürlichen Abwehrkräfte der Betroffenen nicht oder in ungenügendem Maße ausgebildet seien und dadurch eine so schwere Erkrankung ermöglichen. Derartige Mängel werden vorwiegend im Knochenmark gesucht. Als objektiver Ausdruck derselben wird eine konstitutionelle Leuco- und Neutropenie angenommen, die dann einen gewöhnlichen anginösen Infekt zu ulcerösen Prozessen werden läßt. Anhänger dieser Annahmen sind Türk, Stursberg, Zitowsky. Hirsch und Kämmerer lehnen diesen Standpunkt ab. Werner Schultz denkt an die Möglichkeit einer konstitutionellen Minderwertigkeit.

Gegen die oben genannte konstitutionelle These sprechen vor allem die in mehreren Fällen bekannten völlig normalen Blutbefunde und die in den Remissionen aufgetretenen Leucocytosen. Auch der von Fischer-Wasels mitgeteilte Fall einer Alymphocytose wies Schleimhautnekrosen auf, obwohl in dessen Blutbild 97% von den als Trägern der Abwehrkräfte bezeichneten Granulocyten fanden. Eben erwähnter Fall scheint übrigens ein Spiegelbild der Agranulocytosis darzustellen. Zu ulcerösen Schleimhautprozessen und sehr schwerem Allgemeinverlauf fand sich ein unberührtes erytropoetisches System, 00% Lymphocyten, 97% Granulocyten.

Ein in unserem 2. Fall angefertigtes Blutbild zeigt 85% Hgb., 4,37 Millionen rote Blutkörperchen, 5100 Leucocyten, 50% Granulocyten, 43% Lymphocyten. Dieses Ergebnis mit dem als „Blühend" bezeichneten Allgemeinzustand des Patienten lassen die besprochene Theorie für unseren Patienten als unzutreffend erscheinen. Etwa 3 Monate später wurde eine Leucopenie gefunden. 1825 Leucocyten.

Prodrome.

Als Prodromalstadium der Agranulocytose werden in der Literatur Erscheinungen allgemeiner Art, wie wir sie bei Infektionskrankheiten finden, beschrieben: Kopfschmerzen, Müdigkeit, rheumatoide Beschwerden. Dieses Stadium schwankt zwischen mehreren Stunden und einigen Monaten. Kämmerer weist ganz

besonders darauf hin. Hüber hat in 15 Fällen dauerndes Krankheitsgefühl in der Zeit von 4 Wochen bis zu einem Jahr gefunden. Eine Patientin bekam 1/4 Jahr nach einer Appendektomie, von der sie sich nicht mehr erholte, eine Agranulocytose.

In unserem 1. Fall finden wir einen Monat vor Ausbruch der Agranulocytose Gewichtsabnahme, Unwohlsein, rheumatoide Schmerzen, Halsbeschwerden. Der beigezogene Arzt stellte eine Herzklappenentzündung fest.

Als Prodromalstadium im 2. Fall finden wir Drüsenschwellungen am Oberarm und in der Achselhöhle etwa drei Monate vor der terminalen Erkrankung. Damals wurde eine Lymphogranulomatose angenommen. Es wurden auch Röntgenbestrahlungen vorgenommen.

Damals bestand noch Wohlbefinden, abgesehen von zeitweiliger Appetitlosigkeit. Drei Monate später begann die eigentliche Erkrankung mit Fieber, Mattigkeit und Schluckbeschmerzen. Die rechte Tonsille war kleinapfelgroß nekrotisch. Weitere 4 Tage später wurde völliges Fehlen der Granulocyten beobachtet. 39° Fieber.

Nach einem vierwöchentlichen Prodromalstadium mit ganz unbestimmtem Krankheitsgefühl, rheumatoiden Beschwerden, Gelenkschmerzen, wird der Zustand des Patienten im 1. Fall folgendermaßen geschildert: Stark reduzierter Allgemeinzustand, schwerkrankes Aussehen, Subikterus, oberflächliches Atmen, Tonsillenbeläge.

In keinem der beiden Fälle stand der Rachenbefund in einem angemessenen Verhältnis zu dem sehr schlechten Allgemeinbefinden.

Der Allgemeinzustand kann schon im Beginn der Erkrankung extreme Stadien aufweisen, Bewußtseinstrübung, Schüttelfröste, Tachypnose, Cyanose. Wenn keine Komplikationen vorliegen, sind zu dieser Zeit keine krankhaften Befunde an Herz und Lunge wahrzunehmen. Bemerkenswert ist aber, daß die Erscheinungen an den Tonsillen sämtliche Uebergänge von einer leichten Rötung bis zur schwersten Nekrose aufweisen können.

Auslösende Ursachen.

Für den Aussruch der Agranulocytose machen einige Forscher Arzneien verantwortlich. Es sind in der Regel Arsenpräparate die in Frage kommen. Bingold beschreibt zwei nach Injektion von Nersalvarsan aufgetretene Erkrankungen, Essenfeld, Lantz und Curschmann je einen Fall.

Aubertin glaubt einen Fall nach Arsenobenzolgaben und Molèque nach Verabreichung von Rhodarson gesehen zu haben. Arsen ist bei unseren beiden Patienten nie verabreicht worden. Auch eine andere Arznei wurde vor oder zu Beginn der Erkrankung nicht verabreicht, welche als auslösender Faktor gelten könnte.

Neben der Veränderung der Granulocytenzahl besteht auch eine solche der Lymphocyten und Monocyten. Zuweilen werden Plasmazellen gefunden, vereinzelt auch Myelocyten.

Die Lymphocyten sind in einigen Fällen der Literatur vermehrt, was zu der These einer vikariierenden Lymphocytose geführt hat. In den meisten Fällen besteht jedoch eine deutliche Lymphopenie.

Die Monocyten sind im allgemeinen absolut vermindert. Die wiederholt in der Literatur erwähnte Vermehrung der Monocyten glaubt Nägeli aus Verwechslungen erklären zu können, die mit breitleibigen Lymphocyten möglich sind.

Von den Autoren, welche Plasmazellen im Blutbild fanden, hat Lovett den höchsten Hundertsatz mit 21%, neben 71% Lymphocyten und 5% neutrophilen Leucocyten.

Als Beispiel für die Verschiebungen in dem Hundertsatz der Blutzellen sei folgender Fall Schultz's angeführt:

Gesamt-Zahl	Neutrophile Leucocyten	Lympho-cyten	Mono-cyten	Eosinophile Leucocyten	Plasma-zellen	Datum
4700	47	38	15	—	—	26. X.
4500	—	—	18	—	14	26. X.
2900	2	82	6	—	10	28. X.
3800	10	50	10	—	30	31. X.
3600	36	40	14	—	16	3. XI.
5000	50	38	8	—	4	9. XI.
7500	54	44	2	—	—	3. XII.
7400	60	34	4	2	—	16. XII.

Die Agranulocytose W. Schultz's zeigt, wie schon erwähnt, Leucopenie, Granulocytopenie und Schleimhautnekrosen als vordringliche klinische Erscheinungen.

Die Leucopenie schwankt zwischen 2000 und 200 Zellen. Von Elkeles ist ein Fall berichtet, wo gar keine Leucocyten aufgefunden wurden. Werte von 100—200 Leucocyten sind wiederholt erwähnt. Kommerell gibt 40—200 Zellen im Kubikmillimeter an. Der Granu-

locytenwert auf der Höhe der Erkrankung zeigt Hundertsätze zwischen 1 und 6. Es besteht nun leider in der Literatur der Mangel einer genaueren morphologischen Differenzierung der neutrophilen Leucocyten. Nur ein einziger Autor, Nägeli (beschreibt pathologische Veränderungen an den Kernen derselben, am Protoplasma und den Granulationen) erwähnt die Notwendigkeit einer solchen:

„Von großer und prinzipieller Bedeutung erscheint mir der von mir regelmäßig erhobene Befund schwerster pathologischer Veränderungen an den Kernen, am Protoplasma und an der Granulation der Neutrocyten. Das ist der Hinweis auf die infektiöse Noxe und der Beweis, daß in diesen Fällen ein Erreger vorhanden ist, der Wirkungen entfaltet, analog den Pneumococcen und Streptococcen."

In unserem ersten Fall bestand das Blutbild aus 65% Hämoglobin, 4,16 Millionen Erytrocyten, 1250 Leucocyten, 38 Lymphocyten, 23 Myelocyten und 2 Mastzellen.

Die Beurteilung dieses Bildes ist schwierig, da der Einblick in den Wechsel der Zahlen fehlt.

Für eine Agranulocytose spricht trotz der verhältnismäßig hohen Granulocytenzahl der klinische Verlauf, die hochgradige Leucopenie neben dem fast ungeschädigten erytropoetischen System.

Der zweite Fall zeigte bei der ersten Differenzierung 53% neutrophile Leucocyten und 1825 Leucocyten. Drei Wochen später war eine Neutropenie zu beobachten. Gegen Mitte der Erkrankung wurden 1125 Leucocyten, 10% Granulocyten und am Tage vor dem Exitus 900 Leucocyten gezählt.

Wir haben im 2. Fall einmal völliges Fehlen der neutrophilen Granulocyten beobachten können. Bemerkenswert erscheint, daß die Gesamtzahl der Leucocyten stetig sinkt, während die Granulocytenzahl sich etwas verbessert. Die niedrigen Granulocytenwerte entsprechen im ganzen Verlauf der späteren Erkrankung denen einer Agranulocytose. Scheinbar gegen eine solche spricht das Verhalten des erytropoetischen Apparates. Es setzt eine schon zu Beginn der klinischen Beobachtung erkennbare Anämie ein, die am Schluß der Erkrankung einen sehr hohen Grad erreicht. Es werden beim letzten Blutbild nur 1,1 Millionen rote Blutkörperchen gefunden. Der Hämoglobingehalt betrug nur 23%. Dazu traten Poikilocyten, Mikrocyten und Makrocyten auf. Dieser Befund kann aber leicht mit einer komplizierenden Sepsis erklärt werden.

Schleimhautveränderungen.

Die bei der Agranulocytosis bestehenden Organveränderungen betreffen vorwiegend die Tonsillen. Von oberflächlichen Belägen bis zur Gangrän der Tonsillen bestehen alle Uebergänge. In vielen Fällen erscheint der Belag dem einer Diphterie ähnlich. Auch in unserem 2. Fall hat der beigezogene Arzt an Diphterie gedacht. Daß eine Komplikation mit derselben wohl möglich ist, beweist Farmakidis, der aus 40 Diphterie-Fällen 7 Agranulocytose-Erkrankungen abtrennen konnte.

Nach absteigender Häufigkeii geordnet, kommen Schleimhautprozesse am weichen Gaumen, der Uvula, am Zahnfleisch vor. In 10 Fällen wurden Prozesse am Larynx, 2 mal an der Trachea, 5 mal am Oesophagus, 9 mal im Darmtraktus, 4 mal auf der Magenschleimhaut und 1 mal an der Konjunktiva beobachtet.

8 mal fanden sich ulceröse Erscheinungen am Anus, 6 mal in der Vulva, 4 mal in der Vagina.

Die allgemeine Nekrosetendenz zeigt sich in 4 Fällen einer Leberparenchymnekrose und in einer zweimaligen Kiefernekrose. Von Landé, Reye und Landsberg wurden Nekrosen der äußeren Haut beschrieben (insgesamt 17 Fälle).

Die vorwiegende Lokalisierung an den Tonsillen gab einigen Forschern Veranlassung zu spekulativen Betrachtungen.

Schultz glaubt, daß die Tonsillen die Eintrittspforte der Krankheitserreger seien. Hirsch lehnt die Agranulocytose als tonsillogene Erkrankung ab. Domarus glaubt in der Angina den Ausdruck einer Allgemeinerkrankung zu sehen. Zu der Hypothese der tonsillogenen Erkrankung sei ein Fall Köhlers angeführt. Ein Patient erkrankte 2 Jahre nach einer Tonsillektomie mit hohem Fieber, völligem Granulocytenschwund. Der erytropoetische Apparat war nicht geschädigt. Der Patient starb. Es kann dieser Fall wohl als Widerlegung der Anschauung Schultz's geltend gemacht werden.

Unsere beiden Fälle zeigten nekrotische Anginen.

Im 1. Fall bestanden sie seit sieben Tagen. Sie werden als leicht abstreifbare Beläge geschildert. Der Rachen war trocken und gerötet. An diesem Befund änderte sich während des Krankheitsverlaufes nichts.

Der lokale Aufnahmebefund im 2. Fall besteht in einer stark zerklüfteten hypertrophischen rechten Tonsille. Subjektive Beschwerden bestanden bei der Aufnahme noch nicht. Sie traten erst 21 Tage nachher auf. Die Tonsille wuchs in dieser Zeit bis

zu Kleinapfelgröße und scheint dann allmählich zerfallen zu sein. Die vordere Seite glich einer nekrotischen Masse, welche leicht abwischbare Beläge aufwies. In den weiteren sieben Tagen war ein Fortschreiten des Zerfalls zu beobachten. Zu gleicher Zeit war das völlige Fehlen der Granulocyten beobachtet worden. Das Blutbild bestand aus 100% Lymphocyten. Diese Erscheinungen sicherten die Diagnose der Agranulocytose. Eine weitere Veränderung des Rachenbefundes wurde nicht mehr beobachtet. Auch die Therapie mit Röntgenstrahlen konnte den Prozeß nicht beeinflussen.

Das Bestehen des von Schultz geforderten Ikterus ist in unserem ersten Fall ausdrücklich erwähnt, während sich im zweiten Fall keinerlei Angaben in dieser Richtung finden. Es ist nun allerdings auch in sehr vielen typischen Agranulocytose-Fällen der Literatur ein Ikterus nicht beschrieben worden. Eine Schwellung der Milz und Leber konnte in unseren beiden Fällen klinisch nicht nachgewiesen werden. In der gesamten Literatur ist eine solche 8 mal angeführt.

In den Arbeiten über Agranulocytose ist auf das Bestehen einer Hypotonie hingewiesen worden. In beiden vorliegenden Agranulocytosis-Fällen konnte eine Veränderung des Blutdruckes nicht festgestellt werden.

Zwei Krankheitserscheinungen sollen noch hervorgehoben werden: die anfangs beobachtete Lymphdrüsenschwellung und die gegen Ende aufgetretenen Blutungen aus der Nase.

Die Drüsenschwellungen sind nach dem mikroskopischen Befund leicht von Lymphogranulom zu trennen.

Auch von anderen Autoren, wie Jaffé und Nägeli, sind solche beschrieben worden. Sie sind der Ausdruck einer lymphatischen Reaktion.

Die Blutungen aus der Nase waren nicht mit anderen Symptomen einer hämorrhagischen Diathese, wie verlängerter Blutungszeit und Knochenempfindlichkeit, verbunden. Sie würden zwar Werner Schultz Veranlassung geben, das Bestehen einer Agranulocytose Typus Schultz in Frage zu ziehen.

Im Hinblick auf die wiederholten Angaben von Blutungen in der Literatur und den Ausführungen Nägelis kann man wohl nicht anstehen, den Begriff Agranulocytose in der Hinsicht etwas weiter zu fassen wie Schultz.

Diagnose.

Die Diagnose der Agranulocytose ergibt sich aus dem Blutbild, den Nekrosen an Schleimhäuten, dem hohen Fieber und dem schweren Allgemeinzustand. Sehr interessant und bezeichnend für die Diagnosestellung der Agranulocytose ist die Tatsache, daß ein Zufall der ersten Autoren auf das Hauptsymptom der Krankheit, nämlich das Fehlen der Granulocyten führte. In Anbetracht dessen erscheint die Untersuchung des Blutbildes als wichtigstes Hilfsmittel bei der Erkenntnis der Krankheit. Die von Schultz in einigen Fällen angeführten Untersuchungen dienen meist zum Ausschluß einer hämorrhagischen Diathese.

Den Sekreten des Körpers kommen, soweit aus der Literatur zu entnehmen ist, keine pathognomonischen Eigentümlichkeiten zu.

Der wesentlichste Punkt der Differenzialdiagnose dürfte wohl das Verhalten des erythropoetischen Systems sein. Dazu kommt die nach Art der Symptomatologie scharf begrenzte Schädigung des leucopoetischen Apparates.

Von der Agranulocytose abgetrennt müssen nach Schultz alle diejenigen ähnlich verlaufenden Erkrankungen werden, die eine Schädigung der Knochenmarksriesenzellen und eine Verminderung der Blutplättchen und damit eine hämorrhagische Diathese aufweisen. So würden z. B. Knochenempfindlichkeit und verlängerte Blutungszeit gegen die Diagnose einer Agranulocytose sprechen.

Während Schultz die Unberührtheit des erythropoetischen Systems unbedingt fordert und Fälle mit Nasen- und Zahnfleischblutungen ohne weiteres abtrennt, hält Nägeli, trotz Anerkennung der Agranulocytose als selbständiges Krankheitsbild eine sekundäre Schädigung des erythropoetischen Apparates, insbesondere bei langer Krankheitsdauer für durchaus möglich.

Diese Stellungnahme ist für unseren 2. Fall wichtig, weil hier in der Tat etwa 14 Tage vor dem Tode Nasenbluten auftrat, ohne daß jedoch die typischen Zeichen einer hämorrhagischen Diathese, wie Thrombopenie, Purpura, erwähnt sind. Für diese Blutungen darf wohl die das Krankheitsbild komplizierende Sepsis verantwortlich gemacht werden.

Im Blutbild werden zu dieser Zeit Mikrocyten und Makrocyten gefunden. Auch Poikilocytose wird erwähnt. Die Mikro- und Macrocyten, welche unter den gleichen Bedingungen auftreten, dürfen wir hier als die ersten Anzeichen einer Knochenmarksinsuffiziens aufnehmen.

Die Abtrennung der Frank'schen Panmyelophtise und Aleucie dürfte im allgemeinen, wie auch in unseren beiden Fällen auf keine Schwierigkeiten stoßen, da das dominierende Symptom beider Krankheiten die Schädigung des erytropoetischen Systems ist.

Die akute Leucämie ist doch die wichtigste klinisch ähnlich verlaufende Krankheit. Wie bei der Agranulocytose, so besteht auch hier sehr schlechter Allgemeinzustand, Fieber, geschwürige Prozesse in Mund und Rachen und hohe Lymphocytenwerte. Als ausdrückliche Unterschiede sind aber das Bestehen einer hämatophilen Diathese und einer schweren sekundären Anämie zu nennen. Diejenigen Fälle mit Leucopenie, welche unter dem Namen aleukämische Lymphadenose verstanden werden, kommen differenzialdiagnostisch in erster Linie in Frage, im Gegensatz zur echten Leucämie, die eine Leucocytose bis zu 120 000 Leucocyten darbietet.

In unserem ersten Fall sind die eben besprochenen Erkrankungen im Hinblick auf das nicht geschädigte erytropoetische System: 4 Millionen rote Blutkörperchen, leicht auszuschließen. Die Leucopenie 1250 Leucocyten spricht eindeutig gegen die akute Leucämie. Auch sonstige klinische Aehnlichkeiten fehlen.

Im zweiten Fall bestehen mehrere differenzialdiagnostische Schwierigkeiten. Hohes Fieber, Ulcerationen im Rachen, Lymphknotenschwellungen und sekundäre Anämie, wie auch die zur sekundären Anämie gehörige Anisocytose, die Myelocyten und Myeloblasten, stimmen mit dem Bild einer akuten Leucämie zusammen. Dagegen spricht jedoch die Leucopenie, der Mangel an kernhaltigen Erytrocyten, die ganz erhebliche Zahl der jungen großen Lymphocyten, welche bei obiger Erkrankung doch selten ist.

Die Myelocyten und Myeloblasten dürften von den vorausgegangenen Röntgenbestrahlungen herrühren.

Eine Parallele zu unserem zweiten Fall ist von Jaffe beschrieben worden. Hier lag eine Komplikation mit Lymphogranulomatose vor. Zu der typischen qualitativen Zusammensetzung des Blutes kommt hier wie dort der Mangel an eosinophilen Zellen im Granulom.

Auffallend ist das Vorhandensein von Myelocyten, — bei aleucämischer akuter Leucämie werden dieselben vermißt — in beiden Fällen.

In unserem ersten Fall dürfte das schwer geschädigte Knochenmark die Fähigkeit verloren haben, unreife Zellen zurückzuhalten.

Im zweiten Fall wäre zu berücksichtigen, daß die erste Bestrahlung einen günstigen Reiz ausgelöst hatte. Das Auftreten der Myelocyten zusammen mit den bei schweren Intoxikationen sichtbaren Myeloblasten macht aber eine Erklärung in negativem Sinn für wahrscheinlich.

Differenzialdiagnostisch kommen bei der Agranulocytose noch Anginen mit lymphatischer Reaktion in Frage. Bei diesen prognostisch günstigen Erkrankungen fehlen eigentliche gangränöse Prozesse in der Mundhöhle, wohl aber werden leichte Grade von hämorrhagischer Diathese beobachtet. Weder nach den klinischen Erscheinungen, noch nach dem Verlauf kommt in unserem zweiten Fall dieses Krankheitsbild differenzialdiagnostisch in Betracht.

Ganz im Beginn der Erkrankung kann die Agranulocytose mit Diphterie oder Plaut-Vincent'scher Angina verwechselt werden. Entscheidend ist hier die Art der Beläge, das Blutbild und der Verlauf der Affektion. Daß Diphterie wohl mit Agranulocytose vergesellschaftet sein kann, ist aus einem Bericht von Farmakidis ersichtlich, der von 40 Diphterie-Fällen 7 Agranulocytosen ausscheiden konnte. Die Angina Plaut-Vincent bietet mit der häufig geringen Beteiligung des Allgemeinbefindens, dem günstigen Verlauf, der Leucocytose und der normalen Granulocytenzahl ein gut zu unterscheidendes Bild dar.

Die in der Literatur oft mit Agranulocytose genannte Sepsis weist im Blut kreisende Bakterien auf und unterscheidet sich dadurch prinzipiell von der Agranulocytosis Schultz's. Der in etwa ein Viertel der Casuistik erwähnte positive Blutbefund wird von Frank mit der Annahme einer komplizierenden Sepsis erklärt. Dieser Autor wendet sich auch gegen eine Indifferentierung der Agranulocytosis mit Sepsis: „Nicht die Sepsis macht den Granulocytenschwund, sondern der Granulocytenschwund öffnet den Sepsiserregern Tür und Tor."

Hirsch bezieht in die differenzialdiagnostischen Erwägungen noch die perniciöse Anämie, Kala Azar und Noma mit ein.

Das in Fall 2 allerdings nur einmal erwähnte Vorkommen von Myeloblasten muß noch im Rahmen der differenzialdiagnostischen Erwägungen besprochen werden. Friedemann, Kaznelson, Jelika Paroulek und andere beschriebene Fälle, die mit schweren Nekrosen der Mundschleimhaut, Granulocytopenie und erheblich vermehrter Monocytenzahl einhergingen. Diese Erkrankungen werden von Nägeli unter dem Namen Myeloblastenanginen zusammengefaßt.

Bei dem einmaligen Erscheinen der Myelocyten kommt bei unserem Fall eine derartige Monocytenangina nicht in Frage.

Eine Art Systematisierung der Agranulocytose nahm Kommerell durch folgende Einteilung vor:

1. Einfache Agranulocytose.
   A. ohne mit den Schultz'schen Symptomen kompliziert 40—200 Zellen im Kubikmillimeter, 85% Hgb., keine nekrotischen Schleimhautprozesse, kein Ikterus, kein Fieber.
   B. mit den Schultz'schen Symptomen kompliziert:
      1. akut tödlich,
      2. chronisches schubweises Auftreten mit folgenden Remissionen nach Röntgenbestrahlung und folgender Restitution.
2. Komplizierte Agranulocytose.
   Schultz'sche Symptome und hämorrhagische Diathese.
3. Grenzfälle.

Diese Aufstellung entspricht wohl nicht den Anschauungen Werner Schultz's, der ausdrücklich eine Schädigung des erytropoetischen Apparates ausschließt.

Komplikationen der Agranulocytosis sind mit allen anderen Krankheiten möglich. Es werden in der Literatur neben den Komplikationen mit hämorrhagischen Erscheinungen – Kommerell, Leuchtenberger, Bantz, Handen, Hirsch, Castlin, Kohler — folgende andere Erkrankungen beschrieben:

1 mal Gallenblasenentzündung — E. Peritz,
1 mal Leberleiden — Schäfer,
3 mal Leberzirrhose, Grippöse Prozesse — Leuchtenberger, Benatt und Pfeuffer,
Pneumonien — Friedemann, Hirsch, Lues, Schultz,
Septische Prozesse — Chiari und Redlich, Weiss, Zikowsky.

Krankheitsdauer.

Werner Schultz erwähnt ausdrücklich die kurze Krankheitsdauer der Agranulocytosis. Auch Nägeli weist darauf hin, daß es eine Seltenheit bedeutet, wenn die Krankheit sich über einen Zeitraum von 2—3 Wochen hinzieht. In den Veröffentlichungen der letzten Zeit haben sich nun die Fälle mit protrachiertem Verlauf gemehrt. Eine bestimmte Zeitdauer kann demnach nicht angegeben werden.

Rezidive der Agranulocytosis wurden beschrieben von Moore und Wieder, wonach eine Agranulocytosis nach zwei Jahren wieder aufgetreten und zum Tode geführt hat, von Schäfer, der eine Zwischenzeit von sieben Monaten beobachtete, während der ein völlig normales Blutbild bestand. In einem Falle Gundrums traten innerhalb sieben Monaten zwei Attacken auf. Zwei weitere Fälle berichtet Hartwich, bei denen die Zwischenräume wenige Wochen betrugen.

Unser erster Fall führte akut in wenigen Tagen zum Tode. Im zweiten Fall indessen haben wir einen ziemlich chronischen Verlauf. Von der völligen Leucopenie bis zum Tode verliefen sieben Wochen. Nach den Bestrahlungen lebte der Patient noch vier Wochen.

Prognose.

Die Prognose der Agranulocytosis ist wenig erfreulich. In den ersten Berichten wurde sie als absolut ungünstig bezeichnet. Es sind indessen einige Spontanheilungen und mehrere therapeutische Heilungen beschrieben worden. Fuld findet in 92 nicht behandelten Fällen 10 Heilungen. Derselbe Autor gibt den Prozentsatz der Heilungen auf 21% an, Nägeli erwähnt einen Hundertsatz von 10 Prozent, Friedemann hat von seinen 23 Fällen 21 verloren.

Unsere beiden Fälle bestätigen leider auch die trübe Prognose der Agranulocytose.

Therapie.

Da im Hinblick auf die unbekannte Pathogenese der Agranulocytose auf eine Kausaltherapie verzichtet werden muß, gilt begreiflicher Weise die Behandlung in erster Linie den hervorstechenden Symptomen. Das Kardinalsymptom, das Fehlen der Granulocyten wird versuchsweise mit biologischen, chemischen und physikalischen Mitteln angegangen. Demgegenüber nimmt die Lokaltherapie eine unbedeutende Rolle ein.

Empfohlen wird in vielen Arbeiten die Reizkörpertherapie. Omnadin, Milch nach Hartwich. Friedemann hat Versuche mit Silberpräparaten ohne Erfolg angestellt. Wiederholt wurde Bluttransfusion angewandt. Hoche bringt den ersten erfolgreichen Fall mit Blutübertragung. Hartwich beschreibt vier erfolgreiche Fälle derselben Therapie. Einmal wurde zellenreiches Pneumonikerblut überimpft. — Feer — jedoch ohne Erfolg. Stockinger injizierte Adrenalin und Thyroxin, um den Ersatz der Polynukleären

Zellen zu fördern. In diesem Fall wurden außerdem noch Lymphknotenbestrahlungen verabreicht, so daß der eingetretene Erfolg schwer verwertbar ist. Gegen vermeintliche Streptokokkeninfektion wurde Streptokokkenserum in 8 Fällen allerdings ohne Erfolg verwandt. Szalka berichtet von erfolgreichen Resorcin- und Kollargolinjektionen. Einmal wurde Akridin appliziert.

Auch ist eine einmalige chirurgische Behandlung in Form einer Milzextraktion in der Literatur berichtet.

Die eindruckvollsten Berichte über therapeutische Erfolge bezw. Teilerfolge finden wir bei Autoren, die Röntgenbestrahlungen anwandten. Friedemann berichtet von 43 Erkrankungen, die er selbst beobachtete und bestrahlte. Von diesen starben 23 infolge komplizierender Sepsis und Pneumonie. 5 Patienten starben in den 36 der Behandlung folgenden Stunden. Von 15 unkomplizierten Fällen wurden 13 geheilt.

Nach Friedemann bestrahlte Reye in mehreren Fällen ohne Erfolg, desgleichen Aubertin und Lèvy. Von 10 Fällen verlor Hartwich trotz Bestrahlung 2.

Derselbe Verfasser kommt zu dem Schluß, daß die von den Röntgenbestrahlungen erzielten vorübergehenden Granulocyten-Anstiege auch mit Milch und Omnadin erreicht werden konnten, weshalb er die in seinen Fällen erfolgreichen Bluttransfusionen empfiehlt. Demgegenüber sei aber erwähnt, daß 10 andere Fälle der Literatur trotz Bluttransfusion starben. Gleich Friedemann sprechen Thoma und Burgheim von sehr gutem Einfluß der Röntgenbestrahlung. Besonders sei die frühzeitige Bestrahlung erfolgreich.

Als Dosen schlägt Friedemann 1/20 HED bei 0,6 mm Cu Filter auf die Röhrenknochen, Ottenheimer 1/5—1/4 HED vor.

Bestrahlt werden nacheinander die Röhrenknochen der oberen und unteren Extremität. Wesentlich bei der Bestrahlung ist offenbar die Bestrahlung möglichst großer Flächen.

Eine spezifische Therapie in unserem ersten Fall ist bei dem raschen Verlauf nicht angewandt worden. Die Erfolge der symptomatischen Therapie waren negativ. Die Erfolge einer spezifischen Therapie wären im Hinblick auf die Komplikation mit Pneumonie auch schwer zu beurteilen gewesen.

In unserem zweiten Fall wurde zuerst die für eine gewöhnliche Angina übliche Behandlung (Natrium salycilicum, Pyramidon und Halswickel) eingeschlagen. Außerdem wurden Herzmittel verabreicht. Die für die Agranulocytose in Frage kommende Röntgentherapie wurde in der sechsten Woche der Erkrankung eingeleitet. Das ist am 18. Tag nach dem Auftreten des Fiebers und

der Tonsillarnekrose. Das Blutbild zeigte 1,8 Millionen Erytrocyten, 1100 Leucocyten, 95 Lymphocyten, Mikrocyten und Makrocyten. Der zum ersten Mal beobachtete völlige Neutrocytenschwund lag 14 Tage zurück. Der Allgemeinzustand war sehr schlecht.

Bestrahlt wurden die Unterschenkel. Schon am Nachmittag trat subjektive Besserung ein. Das Blutbild wies noch keine Aenderung auf. Am folgenden Tag weitere subjektive Besserung, im Blutbild bereits 9% neutrophile Leucocyten, 1375 Leucocyten, im ganzen 78% Lymphocyten. Die zwei Tage später vorgenommene zweite Bestrahlung hebt den Zustand weiterhin. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß Friedemann bei seinen Bestrahlungen bereits einige Stunden nachher Steigen der polyuncleären Leucocyten beobachtete.

In dem vorliegenden Fall hielt die Besserung vier Tage lang an. Dann verschlechterte sich das objektive und subjektive Befinden wieder.

Der höchste durch die Bestrahlung erzielte Leucocytenstand war (10% Neutrocyten, 1125 Leucocyten) am Tage der zweiten Bestrahlung zu beobachten. Während eine Vermehrung der Leucocyten in den nächsten sieben Tagen, eine Vermehrung der Erytrocyten in den folgenden vier Tagen anhält, sinkt die Granulocytenzahl bereits wieder am Tage nach der zweiten Röntgenbehandlung auf 2% Neutrocyten. Wieder neun Tage später ergab die (letzte vorgenommene) Differenzierung 2450 Leucocyten, 1 Granulocyten.

Die Temperatur betrug am fünften Tag nach der zweiten Bestrahlung 37,2°, gegenüber 40° in der Woche vor der Behandlung.

Eine Beeinflussung der Tonsillarnekrose durch die Bestrahlung wird im Krankenblatt nicht erwähnt. 20 Tage nach der Röntgendosis trat der Exitus letalis ein. Der Allgemeinzustand war so schlecht geworden, daß sogar von einer genaueren Untersuchung Abstand genommen werden mußte.

Es fanden sich noch 1,1 Millionen Erytrocyten, 900 Leucocyten. Das Fieber war wieder auf 40° gestiegen. An den Nekrosen hatte sich nichts geändert.

Aetiologie.

Die Vielheit der von den Autoren als Ursache der Agranulocytose angenommenen Möglichkeiten zeigt, daß die Aetiologie derselben unbekannt ist. Von einzelnen Forschern wird die Agranulocytose als selbständiges Krankheitsbild überhaupt abgelehnt.

So von Christof, der diese Erkrankung als eine generalisierte Septikämie des hämatopoetischen und myeloischen Apparates auffaßt.

Brogsitter sagt: Dem von W. Schultz als Agranulocytosis bezeichneten Krankheitsbild kommt nicht die Bedeutung einer selbständigen Krankheit zu. Wie die Panmyelophtise, die hämorrhagische Aleukie, die sogenannten lymphatischen Reaktionen und wahrscheinlich auch die Leucämie, ist die Agranulocytose lediglich Ausdrucksform einer Allgemeininfektion. Es gibt nämlich fließende Uebergänge zwischen den einzelnen Zuständen. Auch bei denselben Kranken können die Ausdrucksformen wechseln.

Kämmerer hält eine zu weitgehende Systematisierung für verfrüht. Er wirft die Frage auf, ob nicht eine vorausgegangene Sensibilisierung des Organismus mit bestimmten Mikroorganismen vielleicht zu solchem Blutbild beim Wiedereinbruch der gleichen Mikroorganismen führen könnte. Kämmerer weist in diesem Zusammenhang auf den von ihm beobachteten anscheinend schon längere Zeit vorausgehenden infektiösen Zustand hin. Konstitutionelle Minderwertigkeit beschuldigen Stockinger und Zikowsky.

Letzterer äußert: Ein an und für sich geschwächter Organismus, geschwächt entweder durch konstitutionelle Momente, durch vorangegangene akute Krankheiten, oder infolge einer chronischen Infektion, reagiert auf septische Infektion, die eine Lähmung des leucopoetischen Apparates bedingt nicht mit Leucocytose, sondern es entsteht das Bild der Agranulocytose.

Stockinger glaubt eine Infektion als auslösendes Moment bei bestehender dauernder oder vorübergehender Konstitutionsanomalie des Organismus als Ursache der Agranulocytose annehmen zu können.

Friedemann hält auf Grund der von ihm beobachteten Röntgenwirkungen für wahrscheinlich, daß die Agranulocytose keine Infektionskrankheit, sondern der Ausdruck einer endogenen Störung sei. Er weist auch auf die Häufigkeit der Agranulocytose bei Frauen in diesem Zusammenhang hin. Der Autor gibt aber zu, daß das klinische Bild nicht so leicht mit dieser Hypothese zu vereinigen sei.

Für eine infektiöse Genese der Agranulocytosis entscheiden sich Chiari und Redlich, Reye und der Entdecker der Agranulocytosis Werner Schultz.

Chiari schreibt: Möglicherweise wird die Agranulocytosis durch eine besonders massige Invasion von verschiedenen in ihrer

Virulenz gerade besonders gesteigerten Mikroorganismen herbeigeführt, wobei angenommen wird, daß es bei der plötzlichen Ueberschwemmung des Organs mit den Keimen zur Lähmung des Knochenmarkes kommt.

Reye: Es hat den Anschein, als ob die primäre Störung der Leukopoese durch eine infektiöse Erkrankung hervorgerufen wird. Aber an sich braucht das Fehlen oder die Verminderung der Granulocyten im Blut keine ernstere Krankheit zu bedeuten. Das Individuum befindet sich aber in großer Gefahr gegenüber mechanischen und bakteriellen Schäden. Nekrosen treten erst sekundär auf. Eine nekrotische Angina gehört nicht unbedingt dazu.

Hirsch äußert sich folgendermaßen: Vermutlich handelt es sich um eine Infektion, die wir noch nicht kennen und die die Myelopoese auf das empfindlichste zu schädigen vermag. Durch die Vernichtung der Granulocyten, die der Körper zur Abwehr seiner Feinde braucht, wird der betreffende Organismus wehrlos gemacht und geht zu Grunde.

Werner Schultz nimmt an, daß es sich wahrscheinlich um die infektiös toxische Wirkung eines Virus mit besonderer Affinität zum myelopoetischen System handelt. Der Autor wirft dabei die Frage auf, ob es sich um ein spezifisches Virus oder um eine besondere myelotoxische Variante eines banalen Erregers handelt.

Diese Auffassung wird durch Versuche Lovett's gestützt, der Pyocyaneuskulturen aus Hals und Scheide einer an Agranulocytose erkrankten Patientin Versuchstieren injizierte und damit eine Leuco- und Neutropenie bei diesen erzeugte.

Bei unseren Fällen fehlen alle Beweise für eine mangelhafte Konstitution. Das Blutbild des zweiten Falles war zu Beginn der klinischen Beobachtung ganz normal und zeigte während des Krankheitsverlaufes Schwankungen, die eine Ansprechbarkeit des myelopoetischen Apparates ziemlich deutlich zeigen.

Die endokrine Theorie Friedemanns, die auch Georgopoulos in den Bereich der Möglichkeiten mit einbezieht, kann nicht gestützt werden, zumal in beiden Fällen Männer befallen wurden.

Es bleibt also die „infektiöse" Theorie übrig. Als Bewets für eine solche fordert Georgopoulos den Nachweis septischer Erscheinungen vor den Veränderungen im Blutbild. Dieser läßt sich zwar im ersten Fall wegen der nur einmaligen Blutuntersuchung kaum erbringen, während im zweiten Fall der kurz vorhergehende Fieberanstieg mit zunehmender Prostration und dem drei Tage zurückliegenden Auftreten der Nekrose der Tonsille recht wohl in der Richtung einer Sepsis zu verwerten ist.

Unsere beiden Fälle zeigen länger dauernde infektiöse Zustände vor Ausbruch der Erkrankung, auf die Kämmerer — siehe Seite 29 — schon hingewiesen hat.

Welches aber der Infektionserreger in diesen Fällen ist, können wir nicht entscheiden.

Zusammenfassung.

Wenn die vorliegende Veröffentlichung einen Sinn haben soll, so muß sie zur Lösung der Agranulocytose-Frage beitragen. Die Fragestellung wäre folgende:

1. Sind die beiden veröffentlichten Fälle Agranulocytosen?
2. Stützen sie den von Schultz als neuartig bezeichneten Symptomenkomplex?
3. Bringen sie neuartige Symptome?
4. Tragen sie zur Klärung der bis heute noch unbekannten Aetiologie bei?

Aus den Ausführungen über die Differenzial-Diagnose der Agranulocytosis ging schon hervor, daß sich die beiden Krankheitsbilder wohl von den hier in Betracht kommenden anderen Krankheiten abgrenzen lassen, und zwar sowohl nach dem gesamten, wie nach dem speziellen klinischen Habitus. Hochgradiges Fieber, Nekrosetendenz, weitgehende Leuco- und Neutropenie haben wir ja in beiden Fällen.

In geringem Grade differieren die Fälle mit den Schultz'schen Symptomen dadurch, daß es hier zwei Männer waren, die von dieser Krankheit befallen wurden. Etwas gewichtiger erscheint schon, daß in Fall 2 das erytropoetische System geschädigt ist. Diese Tatsache stützt den einzigen Einwand gegen das Symptomenbild der Agranulocytosis, den Nägeli gegen denselben vorbringt. Eine eigentliche hämatophile Diathese liegt ja hier auch nicht vor, wenn auch zugegeben werden muß, daß Schultz Fälle mit Nasenbluten und so tiefem Erytrocyten- und Hgb.-Gehalt abtrennen würde. Erklärbar ist die Schädigung mit der langen Dauer der Erkrankung, und der hinzukommenden Sepsis. Die als Komplikation aufgetretene bakterielle Allgemeininfektion findet in der Literatur viele Parallelen.

Der Verlauf der beiden Erkrankungen, der tödliche Ausgang, geben Schultz recht, der gleich in den ersten Beschreibungen auf die ungünstige Prognose hinwies.

Die Röntgentherapie dürfte hier wohl zu spät gekommen sein.

Die objektiven und subjektiven Erscheinungen nach der Bestrahlung lassen gleichwohl eine Strahlenbehandlung empfehlenswert erscheinen.

Eine Erweiterung der ätiologischen Erkenntnisse lassen unsere beiden Fälle leider nicht zu.

Am Schlusse der Arbeit gestatte ich mir, Herrn Geheimrat Prof. Kerschensteiner für die gütige Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates und die liebenswürdige Durchsicht und Korrektur verbindlichst zu danken.

Literatur:

Aubertin und Lévi: Arch. Mal. Coeur 2, 369 (1928).
Baltzer: Virchows Arch. 262, 681 (1926).
Bautz: Med. Klin. 1923, 1669. Häm. Diathese.
Bickel: Kongreßzbl. inn. Med. 55, 572.
Bix: Wien. klin. Wschr. 1928, 1185.
Blumenthal: Dtsch. med. Wschr. 1928, 1089.
Bock und Wiede: Fol. haemat. (Lpz.) 42, 7 (1930).
Chiari und Redlich: Wien. klin. Wschr. 1926, 1510. Sepsis, viell. sek.
Corbin: Kongreßzbl. inn. Med. 56, 234.
Ehrmann und Preuss: Klin. Wschr. 1925, 267.
Elkeles: Med. Klin. 1924, 1614; 1928, 1832. Mit Pl.
Feer, W.: Schweiz. med. Wschr. 1926, 551.
Flandrin: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1926, 1459. Häm. Diathese.
Franke: Fol. haemat. (Lpz.) 40, 419 (1930). Nach 2 J. Rückfall u. Tod.
Friedemann: Med. Klin. 1923, 1357; Z. Hals- usw. Heilk. 13, 473 (1926); Dtsch. med. Wschr. 1927, 2193; 1930, 901. Röntgenther.; Z. klin. Med. 108, 54 (1928).
Gundrum: Arch. int. Med. 41, 343 (1928). 2 Anfälle.
Hirsch: Münch. med. Wschr. 1927, 762. Starke Anämien und häm. Diathese.
Hoche: Wien. klin. Wschr. 1928, 344.
Hueber: Münch. med. Wschr. 1929, 881; Frankf. Z. Path. 40, 312 (1930).
Hueper: Arch. int. Med. 42, 893 (1928).
Hütcheson: Arch. int. Med. 3, 904 (1930).
Jedlicka: Sang 1928, 10.
Kastlin: Amer. J. med. Sci. 173, 799 (1927). Häm. Diathese.
Kaznelson: Med. Klin. 1928, 658.
Kindler: Verh. Ges. inn. Med. 1922, 557. Isol. Erythrophthise; Mschr. Ohrenheilk. 1926, 637. Anämie.
Koch: Zbl. Path. 48; Erg. Path. 53, 96 (1930).
Köhler: Dtsch. Arch. klin. Med. 155, 155 (1927). Aplast. An., häm. Diathese.
Kohn: Wien. Arch. inn. Med. 7, 123 (1923).
Kommerell: Med. Klin. 1929, 1816.
Korak: Med. Klin. 1929, 1171.

Krumbhaar: Trans. Assoc. amer. Physicians 41, 343 (1926);
Amer. J. med. Sci. 172, 519 (1926).
Kwasniewsky und Henning: Dtsch. med. Wschr. 1926, 277. Ein Teil.
Landsberg: Klin. Wschr. 1930, 891. Hautnekrose.
Lauter: Med. Klin. 1924, 1324. Fall 2.
Leon: Dtsch. Arch. klin. Med. 143, 118 (1923).
Leuchtenburger: Fol. haemat. (Lpz.) 39, 63 (1929).
Licht und Hartmann: Dtsch. med. Wschr. 1925, 1518.
Lovett: J. amer. med. Assoc. 83, 1498 (1924).
Moore und Wieder: J. amer. med. Assoc. 85, 512 (1925).
Oppikofer: Beitr. Path. Anat. 85, 165 (1930).
Ottenheimer: Med. Klin. 1928, 1236.
Otto: Zbl. Gynäk. 1930, 484.
Peritz: Zbl. Chir. 1927, 2129. Cholecystis.
Pfab: Wien. klin. Wschr. 1925, 1302. O. Pl., o. Megakaryoc.
Philiptschenko: Z. klin. Med. 110, 457 (1929).
Reye: Med. Klin. 1929, 257. 2. Phasen; Dermat. Wschr. 1929, 1895.
Rupilius: Arch. Kinderheilk. 90, 241 (1930).
Schäfer: Dtsch. Arch. klin. Med. 151, 191 (1926) 2 Mon. später Myeloblastenleuc.
Schmidt: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 45, 498. Blut bis Tonsillitis.
Schnaase: Klin. Wschr. 1928, 2342. Knochenm. Proteclyse.
Schultz, W.: Münch. med. Wschr. 1928, 1569, 1667; Dtsch. med. Wschr. 1922, 1495; Verh. dtsch. path. Ges. 1930. Disk.; akute Erkrankungen d. Gaumenmandeln. Berlin: Julius Springer 1925.
Schultz, W. und Jacobowitz: Med. Klin. 1925, 1642.
Schultz und Mirich: Virchows Arch. 267, 760 (1927).
Spengler: Wien. klin. Wschr. 1930, 45. Heilung. Myelobl.
Stocké: Fol. haemat. (Lpz.) 40, 40 (1930).
Stockinger: Z. exper. Med. 65, 27, 52 (1929).
Thoma: Med. Klin. 1928, 2010.
Tiby und Daniel: Lancet 205, 9 (1923).
Trenckner: Kongreßzbl. inn. Med. 54, 44; Klin. Wschr. 1929, 1530.
Tschistowitsch: Dtsch. Arch. Klin. Med. 162, 231 (1928).
Türk: Wien. med. Wschr. 1907, 399.
Weiss: Wien. Arch. inn. Med. 14, 303 (1927); Z. klin. Med. 106, 617 (1927) Sepsis?
Wichels: Münch. med. Wschr. 1926, 14.
Zadek: Med. Klin. 1925, 688.
Zikowsky: Wien. klin. Wschr. 1927, 1576; 1928, 1044. Ob Sepsis?